

⑫ 公開特許公報 (A)

平1-132523

⑮ Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号	⑯ 公開 平成1年(1989)5月25日
A 61 K 31/57	ACZ	7375-4C	
31/565	AEK	7375-4C	
//(A 61 K 31/57		7375-4C	
31/565)			審査請求 未請求 請求項の数 102 (全22頁)

⑭ 発明の名称 ホルモン製剤及び方法

⑮ 特願 昭63-239566

⑯ 出願 昭63(1988)9月24日

優先権主張 ⑰ 1987年9月24日 ⑯ カナダ(CA) ⑯ 547,743

⑰ 1987年9月24日 ⑯ カナダ(CA) ⑯ 547,744

⑭ 発明者	ロバート エフ. キヤ スパー	カナダ国 エム5ジー 2シー4, オンタリオ, トロント, エリザベス ストリート 200, トロント ジエネラル ホスピタル, イートン ノース 6-240
⑮ 出願人	ジエンキヤツプ リサ ーチ リミテッド	カナダ国 エヌ6エー 3ティ-8, オンタリオ, ロンドン, ヘルマス アベニュー 868
⑯ 代理人	弁理士 莜 優美	外2名

明細書の添書(内容に変更なし)

明細書

1. 発明の名称

ホルモン製剤及び方法

2. 特許請求の範囲

(1) おののおのの連日投与される全部で20ないし35の投与単位からなり；おののおのの投与単位が、複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプログスチン作用の優勢な投与単位とが交互になつてゐる相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプログスチン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプログスチンの合剤からなる；また、おののおのの投与単位が薬理学的に許容される担体を含んでゐる、避妊の目的で妊娠令の女性に投与するための調合薬。

(2) 複数の相対的にエストロゲン作用の優勢な投与単位が全投与単位の始めと終りにある請求項1記載の調合薬。

(3) 全投与単位が21であり、そして21投与単位の後に、プラシーボまたはホルモンを含

まない他の薬剤からなる追加の7投与単位が投与用として含まれている請求項2記載の調合薬。

(4) 全投与単位が24であり、そして24投与単位の後に、プラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなる追加の4投与単位が投与用として含まれている請求項2記載の調合薬。

(5) エストロゲンが合成及び天然エストロゲン類から選択されてよく又プログスチンがあらゆるプログスチン活性化合物から選択される請求項1ないし4記載の調合薬。

(6) エストロゲンがエチニルエストラジオール、メストラノール及びキネストラノール、17 α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルから選択され、またプログスチンがプログステロン及びその誘導体から選択される請求項1ないし4記載の調合薬。

(7) エストロゲンが複合化したエキンエストロゲン、エストラジオール-17 β 、エストラジ

オールバレレート、エストロンビペラジン、エストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールサクシネート及びポリエストロールフォスフェートから選択され、そしてプログステンが 17α -ヒドロキシプログステロンエステル、 19α -ノル- 17α -ヒドロキシプログステロンエステル、 17α -エチニルテストステロン、 17α -エチニル- 19α -ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシ-プログステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドロゲストン、ノルゲストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロンアセテート、レボノルゲストレル、 d -ノルゲストレル、 d_1 -ノルゲストレル、 $d-17\beta$ -アセトキシ- 13β -エチル- 17α -エチニル-ゴン-4-エン-3-オ

または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプログステン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プログステンの同等のものについて、最小約 $0.00mg$ 、最大約 $100mg$ の範囲である請求項1ないし4記載の調合薬。

(3) 投与単位あたりのエストロゲン量が、 17α -エチニルエストラジオールについて最小約 $0.020mg$ 、最大約 $0.050mg$ の範囲であるか、または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプログステン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プログステンの同等のものについて、最小約 $0.2mg$ 、最大約 $100mg$ の範囲である請求項1ないし4記載の調合薬。

(4) 17α -エチニルエストラジオール $0.035mg$ とノルエチンドロン $0.5mg$ からなる三つの投与単位と、 17α -エチニルエストラジオール

ノオキシム、サイロプロテロンアセテート、グストデン、ノルゲステメート及びデソゲストレルから選択される請求項1ないし4記載の調合薬。

(8) エストロゲンが 17α -エチニルエストラジオールから選択され、そしてプログステンがノルエチンドロール、 d -ノルゲストレル及びノルゲステメートから選択される請求項1ないし4記載の調合薬。

(9) 優勢な投与単位群の数が1ないし5であつてよい請求項1ないし4記載の調合薬。

(10) 優勢な投与単位群の数が3である請求項1ないし4記載の調合薬。

(11) 相対的にエストロゲン作用の優勢な三つの投与単位が相対的にプログステン作用の優勢な三つの投与単位等と交互になつている請求項1ないし4記載の調合薬。

(12) 投与単位あたりのエストロゲン量が、 17α -エチニルエストラジオールについて最小約 $0.020mg$ 、最大約 $0.050mg$ の範囲であるか、

$0.035mg$ とノルエチンドロン $0.75mg$ からなる三つの投与単位とが交互になつている請求項1ないし4記載の調合薬。

(13) 17α -エチニルエストラジオール $0.035mg$ とノルエチンドロン $0.5mg$ からなる三つの投与単位と、 17α -エチニルエストラジオール $0.035mg$ とノルエチンドロン $0.35mg$ からなる三つの投与単位とが交互になつている請求項1ないし4記載の調合薬。

(14) 投与単位を三つ又は四つにグループ分けし、3日群又は4日群のいずれかで始める請求項1 2記載の調合薬。

(15) 投与単位を三つ又は四つにグループ分けし、3日群又は4日群のいずれかで始める請求項1 3記載の調合薬。

(16) 投与単位が経口、舌下、経皮、腔内、鼻内、非経口的又は口腔投与用に製剤化されており、エストロゲン及びプログステン投与量が投与経路によって調整されている請求項1ないし4記載の調合薬。

39 おののの投与単位が、複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプログステン作用の優勢な投与単位とが交互になっている相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプログステン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプログステンの合剤の投与単位 20 ないし 35 からなり、各投与単位が錠剤形態であり固定順序に配列されている薬剤パッケージ。

40 複数の相対的にエストロゲン作用の優勢な投与単位がエストロゲン-プログステン投与単位の始めと終りにある請求項 19 記載の薬剤パッケージ。

41 全エストロゲン-プログステン投与単位が 21 あり、そして 21 投与単位の後に、プラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなる追加の 7 投与単位が含まれている請求項 20 記載の薬剤パッケージ。

42 全エストロゲン-プログステン投与単位が 24 あり、そして 24 投与単位の後に、ブ

テロン、メドロキシ-プログステロンアセテート、ノルエチンドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドロゲストン、ノルゲストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロンアセテート、レボノルゲストレル、d-ノルゲストレル、d1-ノルゲストレル、d-17 β -アセトキシ-13 β -エチル-17 α -エチニル-ゴン-4-エン-3-オノキシム、サイプロテロンアセテート、ダストデン、ノルゲステメート及びデソゲストレルから選択される請求項 19 ないし 22 記載の調合薬。

43 エストロゲンが 17 α -エチニルエストラジオールから選択され、そしてプログステンがノルエチンドロン、d-ノルゲストレル及びノルゲステメートから選択される請求項 19 ないし 22 記載の薬剤パッケージ。

44 優勢な投与単位群の数が 1 ないし 5 であつてよい請求項 19 ないし 22 記載の薬剤パッ

ケージまたはホルモンを含まない他の薬剤からなる追加の 4 投与単位が含まれている請求項 20 記載の薬剤パッケージ。

45 エストロゲンが合成及び天然エストロゲン類から選択されてよく又プログステンがあらゆるプログステン活性化合物から選択される請求項 19 ないし 22 記載の薬剤パッケージ。

46 エストロゲンが複合化したエキンエストロゲン、エストラジオール-17 β 、エストラジオールバレレート、エストロンビペラシン、エストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールサクシネート及びポリエストロールフォスフェートから選択され、そしてプログステンが 17-ヒドロキシプログステロンエステル、19-ノル-17-ヒドロキシプログステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン、17 α -エチニル-19-ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲス

ケージ。

47 優勢な投与単位群の数が 3 である請求項 19 ないし 22 記載の薬剤パッケージ。

48 相対的にエストロゲン作用の優勢な三つの投与単位が相対的にプログステン作用の優勢な三つの投与単位等と交互になっている請求項 1 ないし 4 記載の薬剤パッケージ。

49 投与単位あたりのエストロゲン量が、17 α -エチニルエストラジオールについて最小約 0.020mg、最大約 0.050mg の範囲であるか、または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプログステン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プログステンの同等のものについて、最小約 0.00mg、最大約 100mg の範囲である請求項 19 ないし 22 記載の薬剤パッケージ。

50 投与単位あたりのエストロゲン量が、17 α -エチニルエストラジオールについて最小約 0.020mg、最大約 0.050mg の範囲であるか、

または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプログステン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プログステンの同等のものについて、最小約 0.2 mg、最大約 100 mg の範囲である請求項 20 記載の薬剤パッケージ。

60 17 α -エチニルエストラジオール 0.035 mg とノルエチンドロン 0.5 mg からなる三つの投与単位と、17 α -エチニルエストラジオール 0.035 mg とノルエチンドロン 0.75 mg からなる三つの投与単位とが交互になっている請求項 19 ないし 22 記載の薬剤パッケージ。

61 17 α -エチニルエストラジオール 0.035 mg とノルエチンドロン 0.5 mg からなる三つの投与単位と、17 α -エチニルエストラジオール 0.035 mg とノルエチンドロン 0.35 mg からなる三つの投与単位とが交互になっている請求項 19 ないし 22 記載の薬剤パッケージ。

63 投与単位を三つ又は四つにグループ分けし、

3 日群又は 4 日群のいずれかで始める請求項 12 記載の薬剤パッケージ。

64 投与単位を三つ又は四つにグループ分けし、3 日群又は 4 日群のいずれかで始める請求項 13 記載の薬剤パッケージ。

65 複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプログステン作用の優勢な投与単位とが交互になっている相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプログステン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプログステンの合剤からなる 20 ないし 35 の投与単位を妊娠令の女性に連日投与することからなる避妊の方法。

66 複数の相対的にエストロゲン作用の優勢な投与単位がエストロゲン-プログステン投与単位の始めと終りにある請求項 35 記載の避妊の方法。

67 全投与単位が 21 であり、そして 21 投与単位の後に、プラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなる追加の 7 投与単位が

投与用として含まれている請求項 36 記載の避妊の方法。

68 全投与単位が 24 であり、そして 21 投与単位の後に、プラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなる追加の 4 投与単位が投与用として含まれている請求項 36 記載の避妊の方法。

69 エストロゲンが合成及び天然エストロゲン類から選択されてよく又プログステンがあらゆるプログステン活性化合物から選択される請求項 35 ないし 38 記載の避妊の方法。

70 エストロゲンがエチニルエストラジオール、メストラノール及びキネストラノール、17 α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルから選択され、またプログステンがプログステロン及びその誘導体から選択される請求項 35 ないし 38 記載の避妊の方法。

71 エストロゲンが複合化したエキンエストロゲン、エストラジオール-17 β 、エストラジ

オールバレレート、エストロンビペラシン、エストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールサクシネート及びポリエストロールフォスフェートから選択され、そしてプログステンが 17-ヒドロキシプログステロンエステル、19-ノル-17-ヒドロキシプログステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン、17 α -エチニル-19-ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシ-プログステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングエスタンノールアセテート、メドロゲストン、ノルゲストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロンアセテート、レボノルゲストレル、d-ノルゲストレル、d1-ノルゲストレル、d-17 β -アセトキシ-13 β -エチル-17 α -エチニル-ゴン-4-エン-

3 - オンオキシム、サイプロテロンアセテート、ゲストデン、ノルゲスチメート及びテングエストレルから選択される請求項 3 5 ないし 3 8 記載の避妊の方法。

43 エストロゲンが 17α -エチニルエストラジオールから選択され、そしてプログステチンがノルエチンドロン、d-ノルゲストレル及びノルゲスチメートから選択される請求項 3 5 ないし 3 8 記載の避妊の方法。

44 優勢な投与単位群の数が 1 ないし 5 であつてよい請求項 3 5 ないし 3 8 記載の避妊の方法。

45 優勢な投与単位群の数が 3 である請求項 3 5 ないし 3 8 記載の避妊の方法。

46 相対的にエストロゲン作用の優勢な三つの投与単位が相対的にプログステチン作用の優勢な三つの投与単位等と交互になつている請求項 3 5 ないし 3 8 記載の避妊の方法。

47 投与単位あたりのエストロゲン量が、 17α -エチニルエストラジオールについて最小約

48 ノルエチンドロン 0.5mg を有する 17α -エチニル-エストラジオール 0.035mg の 3 つの投与単位と、ノルエチンドロン 0.75mg を有する 17α -エチニル-エストラジオール 0.035mg の 3 つの投与単位とが交互になつている請求項 3 5 ないし 3 8 記載の避妊の方法。

49 17α -エチニル-エストラジオール 0.035mg およびノルエチンドロン 0.5mg の 3 つの投与単位と、 17α -エチニル-エストラジオール 0.035mg およびノルエチンドロン 0.35mg の 3 つの投与単位とが交互になつている請求項 3 5 ないし 3 8 記載の避妊の方法。

50 投与単位を 3 つおよび 4 つの群に分け、3 日または 4 日の群のいずれかで始める請求項 3 5 ないし 3 8 記載の避妊の方法。

51 投与単位を経口投与する請求項 3 5 ないし 3 8 記載の避妊の方法。

52 閉経、手術、放射線、または化学物質による卵巣の切除もしくは摘出または先天性卵巣機能不全のいずれかにより卵巣のエストロゲ

0.020mg 、最大約 0.050mg の範囲であるか、または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプログステチン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プログステチンの同等のものについて、最小約 0.00mg 、最大約 100mg の範囲である請求項 3 5 ないし 3 8 記載の避妊の方法。

53 投与単位あたりのエストロゲン量が、 17α -エチニルエストラジオールについて最小約 0.020mg 、最大約 0.050mg の範囲であるか、または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプログステチン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プログステチンの同等のものについて、最小約 0.2mg 、最大約 100mg の範囲である請求項 3 5 ないし 3 8 記載の避妊の方法。

ン及びプログステロンの產生が妨げられた妊娠またはそれより高齢の女性のホルモン治療用薬剤であつて、

相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプログステチン作用の優勢な合剤から選択され、多数のエストロゲン作用の優勢な投与と多数のプログステチン作用の優勢な投与とが交互になつているエストロゲンとプログステチンの合剤からなる連続して毎日投与するための複数の投与単位からなり、そして各投与単位は所望により薬理学的に許容性の不活性担体を含有しても良いことを特徴とするホルモン治療用薬剤。

54 エストロゲンが合成及び天然エストロゲンから選択され得、そしてプログステチンがあらゆる月経前期に活性な化合物から選択される請求項 5 2 記載の薬剤。

55 エストロゲンがエチニルエスラジオール、メストラノール及びキネストラノールからなる合成エストロゲンから選択される請求項

5 2 記載の薬剤。

64 エストロゲンが 17α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルからなる群から選択される請求項 5 2 記載の薬剤。

65 エストロゲンが抱合エキンエストロゲン、 17β -エストラジオール、エストラジオールバレレート、エストロン、エストロンスルフェート、ビペラジンエストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールスクシネート及びポリエストロールホスフェートから選択される天然エストロゲンである請求項 5 2 記載の薬剤。

66 プロゲスチンがプロゲステロン、 17α -ヒドロキシプロゲステロンエステル、 19α -ノル- 17α -ヒドロキシ-プロゲステロンエステル、 17α -エチニル- 19α -ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオ-

ルジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシプロゲステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドロゲストン、ノルゲストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロン、サイプロテロンアセテート、レボ-ノルゲストレル、 d -ノルゲストレル、 $d\beta$ -ノルゲストレル、 $d-17\beta$ -アセトキシ- 13β -エチル- 17α -エチニル-ゴネ-4-エノ-3-オンオキシム、ゲストデン、ノルゲステメート及びデソゲストレルから選択される請求項 5 2 記載の薬剤。

67 プロゲスチンがノルエチンドロン、ノルゲステメート及びプロゲステロンから選択される請求項 5 2 記載の薬剤。

68 エストロゲンが請求項 5 3 ないし 5 6 記載のものであり、そしてプロゲスチンがプロゲステロン、 17α -ヒドロキシプロゲステロンエステル、 19α -ノル- 17α -ヒドロキシ-

プロゲンテロンエステル、 17α -エチニルテストステロン、 17α -エチニル- 19α -ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシプロゲステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドロゲストン、ノルゲストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロン、サイプロテロンアセテート、レボ-ノルゲストレル、 d -ノルゲストレル及びノルゲステメートから選択される請求項 5 2 記載の薬剤。

69 エストロゲンがビペラジンエストロンスルフェートから選択され、そしてプロゲスチンがノルエチンドロン、 d -ノルゲストレル及びノルゲステメートから選択される請求項 5 2 記載の薬剤。

70 優勢な投与単位の数が 1 ないし 5 からなり得る請求項 5 2 記載の薬剤。

71 優勢な投与単位の数が 3 である請求項 5 2 記載の薬剤。

72 相対的にエストロゲン作用の優勢な 3 つの投与単位と、相対的にプロゲスチン作用の優勢な 3 つの投与単位とが次々に交互になっている請求項 5 2 記載の薬剤。

73 投与単位当たりのエストロゲンの量が、ビペラジンエストロンスルフェート最も約 0.3 メガないし最高約 2.5 メガの範囲であるか、またはその他の合成もしくは天然エストロゲンにおいて当量の投与量であり、そして投与単位当たりのプロゲスチンの量が、ノルエチンドロ

ノルゲスチメート及びプロゲステロンから選択される請求項 5 2 記載の薬剤。

74 エストロゲンが請求項 5 3 ないし 5 6 記載のものであり、そして

プロゲスチンがノルエチンドロン、ノルゲ

ンまたは合成もしくは天然プログステンの同等物最低約0.1mgないし最高約5.0mgの範囲である請求項5.2記載の薬剤。

66) ビベラジンエストロンスルフェート0.75mgの3つの投与単位と、ビベラジンエストロンスルフェート0.75mg及びノルエチンドロン0.35mgの3つの投与単位とが交互になつており、そして薬剤が経口の形態である請求項5.2記載の薬剤。

67) ビベラジンエストロンスルフェート0.75mg及びノルエチンドロン0.15mgの3つの投与単位とビベラジンエストロンスルフェート0.75mg及びノルエチンドロン0.35mgの3つの投与単位とが交互になつており、そして薬剤が経口の形態である請求項5.2記載の薬剤。

68) 経皮性の17 β -エストラジオール(0.1mg/日)の3つの投与単位と経皮性の17 β -エストラジオール(0.1mg/日)及び経皮性のノルエチンドロン(0.35mg/日)の3つの投与単位とが交互になつてある請求項5.2記載

トロゲン及びプログステロンの産生が妨げられた妊娠婦またはそれより高齢の女性である請求項7.0記載の方法。

69) エストロゲンが合成及び天然エストロゲンから選択され得、そしてプログステンがあらゆる月経前期に活性な化合物から選択される請求項7.0または7.1記載の方法。

70) エストロゲンが17 α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルからなる群から選択される請求項7.0または7.1記載の方法。

71) エストロゲンが抱合エキンエストロゲン、17 β -エストラジオール、エストラジオールバレレート、エストロン、エストロンスルフェート、ビベラジンエストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールスクシネート及びボリエストロールホスフェートから選択される天然エストロゲンである請求項7.0または7.1記載の方法。

72) プログステンがプログステロン、17-ヒ

の薬剤。

69) ノルエチンドロン(0.15mg/日)を有する経皮性の17 β -エストラジオール(0.1mg/日)3日とノルエチンドロン(0.35mg/日)を有する経皮性の17 β -エストラジオール(0.1mg/日)とが交互になつてある請求項5.2記載の薬剤。

70) 相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプログステン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲン及びプログステンの合剤からなる投与単位であつて、多数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と多数のプログステン作用の優勢な投与単位とが交互になつてある複数の毎日の投与単位を、連続的に、毎日順番に女性に投与することからなる、そのような処置の必要な女性に対して投与するためのホルモン補欠治療の方法。

71) 女性が閉経、手術、放射線、または化学物質による卵巣の切除もしくは摘出または先天性卵巣機能不全のいずれかにより卵巣のエス

ヒドロキシプログステロンエステル、19-ノル-17-ヒドロキシ-プログステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン、17 α -エチニル-19-ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシプログステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドロゲストン、ノルゲストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロン、サイブロテロンアセテート、レボーノルゲストレル、d-ノルゲストレル、d β -ノルゲストレル、d-17 β -アセトキシ-13 β -エチル-17 α -エチニル-ゴネ-4-エノ-3-オシオキシム、ゲストデン、ノルゲスチメート及びデソゲストレルから選択される請求項7.0または7.1記載の方法。

72) プログステンがノルエチンドロン、ノルゲ

ステメート及びプログステロンから選択される請求項70または71記載の方法。

77 エステロゲンがエチニルエスラジオール、メストラノール及びキネストラノールからなる合成エストロゲンから選択され、そして

プログステンがプログステロン、17-ヒドロキシプログステロンエステル、19-ノル-17-ヒドロキシ-プログステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン、17 α -エチニル-19-ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシプログステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドロゲストン、ノルゲストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロン、サイプロテロンアセテート、レボーノルゲストレル、d-ノルゲストレル、d β -ノルゲ

ペラジンエストロンスルフェート最低約0.3%ないし最高約5.0%の範囲であるか、またはその他の合成もしくは天然エストロゲンにおいて当量の投与量であり、そして投与単位当たりのプログステンの量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プログステンの同等物最低約1.0%ないし最高約5.0%の範囲である請求項70または71記載の方法。

78 プログステン作用の優勢な投与単位の数が2であり、そしてエストロゲン作用の優勢な投与単位の数が3である請求項70または71記載の方法。

79 プログステン作用の優勢な投与単位の数が3であり、そしてエストロゲン作用の優勢な投与単位の数が2である請求項70または71記載の方法。

80 プログステン作用の優勢な投与単位の数が3であり、そしてエストロゲン作用の優勢な投与単位の数が4である請求項70または71記載の方法。

ストレル、d-17 β -アセトキシ-13 β -エチル-17 α -エチニル-ゴネ-4-エノ-3-オンオキシム、ゲストデン、ノルゲスチメート及びデソゲストレルから選択される請求項70または71記載の方法。

81 エストロゲンが17 α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルからなる群から選択され、そしてプログステンがノルエチンドロン、d-ノルゲストレル及びノルゲスチメートから選択される請求項70または71記載の方法。

82 優勢な投与単位の数が1ないし5からなり得る請求項70または71記載の方法。

83 優勢な投与単位の数が3である請求項70または71記載の方法。

84 相対的にエストロゲン作用の優勢な3つの投与単位と、相対的にプログステン作用の優勢な3つの投与単位とが次々に交互になつている請求項70または71記載の方法。

85 投与単位当たりのエストロゲンの量が、ビ

86 プログステン作用の優勢な投与単位の数が4であり、そしてエストロゲン作用の優勢な投与単位の数が3である請求項70または71記載の方法。

87 所望のホルモンを薬理学的に許容性の形態に調製し、そしてこれを薬理学的に許容性の担体と共に調合することからなる請求項1または52記載の薬剤の製造方法。

88 担体が添加剤、賦形剤及び/または芳香改良剤から選択される請求項87記載の方法。

89 担体がガム、スター α および糖から選択される請求項88記載の方法。

90 担体が製薬規格のマンニトール、ラクトーススター α 、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースから選択される請求項87記載の方法。

91 薬剤が経口投与に適当である形態に製造される請求項87ないし90記載の方法。

92 薬剤が、非経口的に、舌下に、経皮的に、腔内に、鼻腔内に、または肺に、錠剤の形態

での投与に適当な形態に製造される請求項 8 7 ないし 9 1 記載の方法。

04 有効成分が薬剤全体の約 0.01 重量%ないし約 9.999 重量%からなり、そして残部が薬理学的に許容性の担体からなる請求項 8 7 ないし 9 2 記載の方法。

04 有効成分と投与単位が請求項 2 ないし 1 8 記載のよう製剤化される請求項 9 3 記載の方法。

04 請求項 1 または 5 2 に記載したような投与単位を含有する複数の錠剤またはその他の適当な薬剤の形態からなる女性のホルモン治療のための多数の薬剤パック。

04 担体が添加剤、賦形剤及び／または芳香改良剤から選択される請求項 9 5 記載の薬剤パック。

04 担体がガム、スタークおよび糖から選択される請求項 9 6 記載の薬剤パック。

04 担体が製薬規格のマンニトール、ラクトーススターク、ステアリン酸マグネシウム、サ

フカリソナトリウム、タルク、セルロースから選択される請求項 9 7 記載の薬剤パック。

04 薬剤が経口投与に適当である形態に製造される請求項 9 5 ないし 9 8 記載の薬剤パック。

000 薬剤が、非経口的に、舌下に、経皮的に、腔内に、鼻腔内に、または頬に、錠剤の形態での投与に適当な形態に製造される請求項 9 5 ないし 9 9 記載の薬剤パック。

(101) 有効成分が薬剤全体の約 0.01 重量%ないし約 9.999 重量%からなり、そして残部が薬理学的に許容性の担体からなる請求項 9 5 ないし 1 0 0 記載の薬剤パック。

(102) 有効成分と投与単位が請求項 2 ないし 1 8 記載のよう製剤化される請求項 1 0 1 記載の薬剤パック。

3 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、エストロゲン（卵胞ホルモン）とプロゲスチン（黄体ホルモン）の組合せを使用しあつ相対的に優性のエストロゲン活性の短い時期と相対的に優性のプロゲスタゲン活性の短い時期とが交互にくる避妊製剤および避妊方法に関する。また閉経期または去勢女性のホルモン交換療法のために同様のホルモン組合せを用いる製剤も記述される。

〔従来の技術及び発明が解決しようとする課題〕

月経周期の黄体期において血清プロゲストロンレベルが増加しそしてプロゲストロン仲介分泌物変化が子宮内膜において生じる。プロゲストロン受容体の存在は、子宮内膜におけるプロゲストロン作用にとって必要な予備必須条件であり（参照 Walters, M. R. 及び Clark, J. H. プロゲストロン受容体の量とエストロゲン誘発の子宮応答拮抗作用との関係 Endocrinology 105: 382, 1979）そして周期の卵胞期におけるエス

トロゲンの盛りはエストロゲン及びプロゲストロン受容体の双方の発達に責任があることが文献に示されている（参照 Bayard, F., Damilano, S., Hobel, P. 及び Baulien, E. E. ヒトの子宮内膜における細胞質及び核エストラジオールとプロゲストロン受容体 J. Clin Endocrinol Metab. 46: 635, 1978）。一方、プロゲストロンは、それ自身の受容体に対し負のフィードバック効果を働かせ（参照 Tseng, L. 及び Gurgiolo, E. ヒトの子宮内膜におけるエストラジオール受容体レベルについてのプロゲスチンの効果 J. Clin Endocrinol Metab. 41: 402, 1975）そしてまたおそらくエストロゲン受容体調節因子の誘発により子宮内膜のエストロゲン受容体を低下調節するよう作用する（参照 Leavitt, W. W., Okulicz, W. C., McCracken, J. A., Schramm, W. S. 及び Robidoux, W. F. Jr. 羊の子宮におけるプロゲストロン停止に続く核エストロゲン受容体及びオキシトシン受容体の急速な回復 J. Steroid Biochem. 22: 686, 1985）。

これらの生理的変化は閉経後の女性においてエチニルエストラジオールの投与によるエストロゲン及びプログステン受容体の誘発によって示されるように薬理学的に再現することができる(参照 Kreitmann, B., bugat, R. 及び Bayard, F. ヒトの子宮内膜におけるプロゲストロン受容体濃度のエストロゲン及びプログステン調節 J. Clin Endocrinol Metab. 49: 926, 1979)。 Neumannova 等(参照ヒトの子宮内膜における受容体力学及び 17 ベータ-ヒドロキシステロイド脱水素酵素についてタモキシフェン、メドロキシ-プロゲストロン、及びその組合せの短期効果 Obstet. Gynecol. 66: 695, 1985)はまた、エストロゲン盛りの女性においてメドロキシ-プロゲストロンアセテートの投与は子宮内膜のプログステン受容体の濃度を減少するとともに同時により能力の無いエストロンへのエストラジオールの代謝を負う酵素である 17 ベータ-ヒドロキシステロイド脱水素酵素の活性を増加することを文献で示している。

イヌ奇胎マカク (*cynomolgous macaques*)へのプロゲストロンの外因性投与は 1 ないし 2 日以内にエストロゲン受容体を有効に抑制し(参照 West N. B. 及び Brenner, R. M. イヌ奇胎マカク類、子宮内膜及び卵管における連続エストラジオール-プロゲストロン処理の間のエストラジオール受容体のプロゲストロン仲介抑制 J. Steroid Biochem. 22: 29, 1985)そしてメドロキシ-プロゲストロンアセテートは月経前の女性におけるプログステン受容体レベルを 4 時間以内に効果的に抑制することができた(参照 Neumannova M., Kauppila, A., Kivinen, S. 及び Vihko, R. ヒトの子宮内膜における受容体力学及び 17 ベータ-ヒドロキシステロイド脱水素酵素についてのタモキシフェン、メドロキシ-プロゲストロンアセテート、及びその組合せの短期間効果、Obstet. Gynecol. 66: 695, 1985)。これに対し、一定のエストロゲンレベルの存在におけるプロゲストロン微回は、羊の子宮内膜においてエストロゲン誘発の生産応答即ちオキシトシン

ヒト子宮内膜において抗エストロゲンとして作用するプログステンで以てエストロゲン及びプログストロン又はプログステンの間に複雑相互作用が生じる。エストロゲン及びプログステン相互作用はまた活発である。例えば、エストロゲン投与はエストロゲン及びプログステン受容体の濃度を 3 日以内にピークレベル、基準線の 7 倍の高さに増加する(参照 Ekert, R. L. 及び Katzenellenbogen, B. S. 一次組織培養におけるヒトの子宮内膜細胞: 天然及び合成エストロゲンによるプロゲストロン受容体レベルのガラス器内調整 J. Clin Endocrinol Metab. 52: 699, 1981)。受容体濃度の三倍増加は一日以内で起きる。黄体期の最初から 3 日目におけるプロゲストロンの正常な生理レベルはエストロゲン受容体数の急速かつ重要な減少をもたらす(参照 Kreitmann-Gimbal, B., Bayard, F., Nixon, W. E. 及び Hodgen, G. D. 正常な月経周期の間のサル子宮内膜中のエストロゲン及びプロゲストロン受容体のパターン Steroids 35: 471, 1980)。

受容体の生成と関連して、核エストロゲン受容体の急速な(6 ないし 12 時間)回復をもたらすことが示されている(参照 Leavitt, W. W., Okulicz, W. C., McCracken, J. A., Schramm, W. S. 及び Robidoux, W. F. Jr. ヒツジの子宮におけるプロゲストロン微回に続く核エストロゲン受容体及びオキシトシン受容体の急速な回復 J. Steroid Biochem. 22: 686, 1985)。同様の現象は妊娠したモルモット(テンジクネズミ)においてエストロゲンレベルが分娩前にプロゲストロンレベルに対し上昇したときに生じる(参照 Alexandrova, M. 及び Soloff, M. S. モルモットにおけるオキシトシン受容体及び分娩 Biol. Reprod. 22: 1106, 1980)。

従って、エストロゲンは、エストロゲン及びプログステン受容体の双方の濃度を刺激しそして子宮内膜の感受性をエストロゲン及びプログステンの双方に誘発するように作用することは明らかである。プロゲストロンまたはプログステンは子宮内膜組織中のエストロゲン受容体を

減少することによってまた 17 ベータ - ヒドロキシステロイド脱水素酵素活性を増加することによって抗エストロゲン活性を発揮する。しかし、ヒトの子宮内膜機能についてのプロゲストロンの刺激効果は、おそらくプロゲスチン及びエストロゲン受容体の自己刺激低下調節のため、短い期間であることは明らかである。例えば、17 ベータ - ヒドロキシステロイド脱水素酵素についてのプロダストロンの効果は 3 日でピークとなりそしてその後酵素の抑制によって 2 ないし 3 週間続く（参照 Whitehead, M. I., Townsend, P. T., Pryse-Davies, J. 等閉経後の子宮内膜の生化学及び形態学についてのエストロゲン及びプロゲスチンの効果、N. Engl. J. Med. 305: 1599, 1981）。

最近多数の避妊製剤が市場に出回っている。これはいくつかの一般型に容易に分類することができる。これらの第一のものは単相製剤として知られている。これらは一定量のエストロゲン及びプロゲスチンを含有する。これらビルを

ケージの始めにおいて相対的にエストロゲン優性の製剤でパッケージの最後に向けてプロゲステン活性が増加するものとなる。パッケージの始までのエストロゲン活性は子宮内膜がパッケージの終りに向けて増加するプロゲスチンのレベルに感受しやすくするようにエストロゲン及びプロゲスチン受容体の双方を誘発するので、子宮内膜の安定性はこれらビルを用いるとより良好となりうる。パッケージの終りに向けてのプロゲスチン接触の相対的に長い期間はエストロゲン及びプロゲスチン受容体とその活性の減少をお導きうるけれども、プロゲスチン活性はより濃厚な、より安定な子宮内膜ストロマを生成する。この種の製剤を用いての重要な問題は、これらビルを薬剤相互作用に感じやすくするパッケージの始めにおける低投与量のステロイドまたは突発排卵を導きうる不良ビルである。パッケージの始めは、使用者が卵胞の発達が始まる間であるところの 7 日の無薬剤期間を終えてしまうので、突発排卵の面で重大な時期であ

用いた妨害副効果はビルのエストロゲン及びプロゲスチン成分間のバランスに依存する。例えば、相対的にプロゲスチン優性のビルを用いると、製剤は、時間外で、エストロゲン及びプロゲスチン受容体の枯渇をもたらすであろう。予測される結果は、オン - ビル (on-pill) 無月経または不良の上皮形成による突発出血もしくは絶斑のいずれかを結局引き起しうる無刺激 (understimulated) または萎縮子宮内膜である。一方、相対的にエストロゲン優性の製剤を用いると、長期使用により子宮内膜の生長において確認されていない脆弱性ストロマ (stroma) の発達と連続絶斑または突発出血をもたらすであろうことは可能である。

トリファシクス (triphasics) として知られる新製剤はエストロゲン及びプロゲスチンの種々のレベルを有する。最も多くの場合相対的に一定レベルのエストロゲンと周期を通して段階的に増加するプロゲスチンよりなる。このパターンのエストロゲン及びプロゲスチン投与はバッ

る。妊娠が起らぬとしても突発排卵は周期の調整を良好にできないであろう。

エストロゲン交換療法は、閉経期の女性においていくつかの理由のため警告されている。エストロゲン交換は顔面潮紅を和らげそしてこの潮紅の免荷及び寝汗は睡眠パターンを改善しあつ患者の一般感情を良好なものとするのに寄与する（参照 Campbell S., Whitehead M. I. エストロゲン療法及び閉経期症候群 In Clinics in Obstetrics and Gynecology: Volume 4, 閉経 R. B. Greenblatt, J. W. W. Studd, London, W. B. Saunders, 1977, ページ 31-47; Erlik Y., Tataryn I. V., Meldrum D. R. 等寝起きエピソードと閉経期顔面潮紅の関連 JAMA 24: 1741, 1981）。エストロゲン交換は、閉経後の骨格、特に椎骨本体からのカルシウム損失を抑え、圧挫骨折及び体長損失を防止する（参照 Lindsay R., Hart D. M., Forrest, C. 等卵巣摘出された女性における脊椎オステオボローシスの防止、Lancet 2: 1151, 1980）。長期間エストロゲ

ン療法はまた前腕及び股関節部の古典的なオステオポローシス骨折の発生率の減少と関連するという数々の研究が今報告されている(参照 Hutchinson, T. A., Polansky, S. M., Finestein, A. 股関節部及び遠位の橈骨の骨折に対する閉経後のエストロゲン保護 *Lancet* 2:706, 1979; Paganini-Hill, A., Ross, H. K., Gerkins, V. R., 等股関節骨折における閉経後のエストロゲン療法の対照症例研究 *Annals of Internal Medicine* 95:28, 1981; Weiss N. S., Ure C. L., Ballard J. H. 等エストロゲンの閉経後使用による股関節部及び下側前腕の骨折の危険性の減少 *New England Journal of Medicine* 303:1195, 1980)。長期間エストロゲン使用の別の有益な効果は、おそらく血中リボたんぱく濃度の変化を介しての虚血性心臓病による死亡の危険性の減少である(参照 Ross H. K., Paganini-Hill A., Mack T. M. 等閉経期のエストロゲン療法および虚血性心臓病からの保護 *Lancet* 1:858, 1981)。エストロゲン交換はまた滑液鞘及び

尿道の血管分布及び健康を改良することが示されている。閉経期症状を免荷するのに必要な投与量においてエストロゲン投与と関連する唯一の主要危険因子は、子宮内膜の過刺激と子宮内膜癌の危険性増大である(参照 Cramer D. W., Knapp R. C. 子宮内膜癌及び外因性エストロゲンの疫学的研究レビュー *Obstetrics and Gynecology* 54:521, 1979; Shapiro S., Coughman D. W., Sloan D. 等子宮内膜の腺癌に関して結合エストロゲンの最近及び過去の使用 *New England Journal of Medicine* 303:485, 1980)。

エストロゲンは、細胞有糸分裂及び増殖を刺激しかつDNA合成と子宮内膜中の核エストラジオール受容体のレベルを増加することにより子宮内膜の癌に罹患しやすくなる(参照 Whitehead M. I., Townsen P. T., Pryce-Davies J. 閉経後の子宮内膜の生化学及び形態学上のエストロゲン及びプロゲスチンの効果 *New England Journal of Medicine* 305:1599, 1981; Whitehead M. I., Townsen P. T., Pryce-Davies J., et al.

低投与量エストロゲン治療を受けている閉経後の女性の子宮内膜の形態学上及び生化学上のプロゲスチンの作用 *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 142:791, 1982 参照)。

1ヶ月につき13日間プロゲスチンを投与するとエストロゲンのこれらの刺激効果から子宮内膜を保護することが説明されている(Gambrill R. D., Jr., Massey F. M., Castaneda et al. 子宮内膜ガンの危険を減少するためのプロゲストゲン使用の試験 *Obstetrics and Gynecology* 55:732, 1980; Studd J. W. W., Thom M. H., Patterson M. E. L., Wade-Evans T. 外部からのエストロゲンを受けている閉経後の女性における子宮内膜病変の予防及び治療 In: Pasetto N., Paoletti R., Armbns J. L., Editors. *閉経期及び閉経後* Lancester MPT Press. 127, 1980 参照)。

プロゲスチンを投与すると核のエストラジオールレセプター濃度を減少させて子宮内膜を保護し、それにより抗有糸分裂性効果を起す核エ

ストロゲンの生物学的利用能が減少し、DNA合成を低下させる。更にプロゲスチンは子宮内膜のエストラジオール-17 β -デヒドロゲナーゼ、即ちエストラジオールを、より効果のないエストロゲンに代謝する酵素の活性をも増加させる。(Whitehead M. I., Townsen P. T., Pryce-Davies J. 閉経後の子宮内膜のエストロゲン及びプロゲスチンの生化学及び形態学上の効果 *New England Journal of Medicine*. 305:1599, 1981; King R. J. B., Townsen P. T., Sittle N. C., et al. 閉経前及び閉経後の子宮からの上皮及び基質中のエストロゲン及びプロゲステロンレセプターレベルの調節 *Journal of Steroids and Biochemistry*, 16:21, 1982; Gurpide E. 目的組織でのホルモン作用の酵素調整 *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 4:249, 1978 参照)。プロゲスチンをエストロゲンに添加する補欠治療は閉経3年以内に開始したとき骨の質量が増加する。Nachtigall L. E., Nachtigall R. H., Nachtigall R. D., et al.

エストロゲン補欠治療：骨孔症に関する10年間の保護研究、*Obstetrics and Gynecology* 53:277, 1979; Lindsay R., Hart D.M., Forrest C., et al. 卵巣剥除された女性における脊髓の多孔症の予防 *Lancet* 2:1151, 1980 参照)。しかしながら高密度リボタンパクコレステロール濃度を抑制する潜在のプロゲスチンの逆効果についての懸念が説明されている。(Hirvonen E., Malkonen M., Manninen V. 閉経後の補欠治療のリボタンパクにおける異なるプロゲストゲンの効果 *New England Journal of Medicine* 304:560, 1981 参照)。このコレステロール部分は虚血性心疾患及びアテローム硬化症に対して保護効果を有すると思われる。プロゲスチンによるHDLコレステロールの低下は、心筋不全の発生率を減少させるエストロゲンの有益な効果を長期間無効にすることができる。プロゲスチンの他の副作用はアクネ、胸圧痛、うつ病及び被刺激性を含む (Barranco V.P. アクネ上のアンドロゲン優勢の及びエストロゲン優勢の経

口避妊薬の効果 *Cutis* 14:384, 1974; Royal College of General Practitioners. 経口避妊薬と健康: An Interim Report. New York: Pitman, 1974 参照)。プロゲスチンの副作用は投与量に依存して現われるので閉経後のエストロゲンの補欠で使用するプロゲスチンの投与量は、子宮保護のために必要最小限にすべきである (Padwick M.L., Pryce-Davies J., Whitehead M.L. エストロゲンを投与された閉経後の女性のプロゲスチンの最適投与量を決定するための簡単な方法 *New England Journal of Medicine* 315:930, 1986 参照)。

子宮内膜のような目的とする組織におけるエストロゲン及びプロゲスチンの両方の生物学的効果は、エストロゲン及びプロゲスチンレセプターのレベルに依存している。エストロゲン及びプロゲスチンの両方は、それら自身のレセプターのレベルに転調影響を及ぼす。例えば月経周期の黄体期中、漿液プロゲステロンのレベルは増加し、そしてプロゲステロンによる分泌物

の変化が子宮内膜中に現われる。プロゲステロンレセプターの存在は子宮内膜中のプロゲステロン作用のために必要不可欠であることが示されており (Walters M.R. 及び Clark J.H. プロゲステロンレセプターの量とエストロゲンを誘発する同子宮応答の拮抗作用間との関係 *Endocrinology* 105:382, 1979 参照)。そしてその周期の卵胞期中のエストロゲンブライミングはエストロゲン及びプロゲステロンレセプターの両方の発達に応答することは十分に証明されている (Bayard F., Damilano S., Robel P. 及び Baulieu E.E. ヒトの子宮の細胞質の並びに核のエストラジオール及びプロゲストロンレセプター *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 46:635, 1978 参照)。一方プロゲステロンはそれ自身のレセプターに負のフィードバック効果を及ぼし (Tseng L. 及び Garpide E. ヒトの子宮におけるエストラジオールレセプターレベル上のプロゲスチン効果 *Journal Clinical Endocrinology and*

Metabolism 41:402, 1975 参照)、そして更にエストロゲンレセプター調整ファクターの誘導により可能な子宮内膜エストロゲンレセプターを低く調節するために作用する (Leavitt W.W., Okulicz W.C., McCracken J.A., Schramm W.S. 及び Robidoux W.F., Jr. プロゲステロン除去に続く羊の子宮の核のエストロゲンレセプター及びオキシトシンレセプターの迅速な回復 *Journal of Steroid Biochemistry* 22:686, 1985 参照)。

これらの生理学的な変化はエチニルエストラジオールの投与による閉経後の女性にエストロゲン及びプロゲスチンレセプターの誘発により示されるように薬理学的に再生産することができる (Kreitmann B., Bugat R. 及び Bayard F. ヒトの子宮のプロゲステロンレセプター濃度のエストロゲン及びプロゲスチンの調節 *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 49:926, 1979 参照)。ニューマンノバ等 (レセプター効力学上のタモキシフェン、メドロキシプロゲステロンアセテート及びそれらの組合せ

並びにヒトの子宮の 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの短期効果 *Obstetrics and Gynecology* 66:695, 1985 参照) は、エストラジオールをより効力のないエストロンに代謝するための要因である酵素。 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの作用が同時期に増加している間、予めエストロゲンを投与された女性におけるメドロキシプロゲステロンアセテートの投与が子宮プログステンレセプターの濃度を減少させるといふことも証明している。

複雑な相互作用がヒトの子宮内膜中でエストロゲンとプロゲステロンまたはプロゲスチンの間で抗エストロゲンのようなプロゲスチン作用によって起こる。エストロゲン及びプロゲスチン相互作用もまた動的である。例えはエストロゲン投与はエストロゲン及びプロゲスチンレセプターの両方の濃度を 3 日以内でベースライン上の 7 倍のピークレベルまで増加させる (Ekert R. L. 及び Katzenellenbogen B. S. 主な組織培養

22:29, 1985 参照)。そしてメドロキシプロゲステロンアセテートは閉経後の女性のプロゲスチンレセプター濃度を 4 時間以内に相当の量で抑制することができる (Neumannova M., Kauppila A., Kivinen S. 及び Vihko R. レセプター動力学上のタモキシフェン、メドロキシプロゲステロンアセテート及びそれらの組合せ並びにヒトの子宮中の 17β -ヒドロキシステロイドアルデヒドの短期効果並びに産科学及び婦人科学 66:695, 1985 参照)。これとは逆に一定レベルのエストロゲンの存在下でプロゲステロン投与を中止すると、生物学的反応を誘発したエストロゲン、すなわちオキシトシンレセプターの生成と関連させて、ヒツジの子宮内膜中で核エストロゲンレセプターは迅速 (6 ないし 12 時間) に回復することが示されている (Leavitt W. W., Okulicz W. C., McCracken J. A., Schramm W. S. 及び Robidoux W. F., Jr. プロゲステロン除去に続く羊の子宮内の核エストロゲンレセプター及びオキシトシンレセプターの迅速

中のヒトの子宮細胞：天然エストロゲン及び試験官内の合成エストロゲンによるプロゲステロンレセプター濃度の調整 *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 52:699, 1981 参照)。レセプター濃度において 3 倍に増加することは 1 日の中で起こる。黄体期の最初の 3 日に通常の生理学的レベルのプロゲステロンはエストロゲンレセプターの数を迅速にかつ相当の量で減少させることになる (Kreitmann-Gimbal B., Bayard F., Nixon W. E. 及び Hodgen G. D. 通常の月経周期間のサルの子宮中のエストロゲン及びプロゲステロンレセプターのパターン *Steroids* 35:471, 1980 参照)。プロゲステロンをシノモルゴス属マカックに外部から投与すると 1 日ないし 2 日以内にエストロゲンレセプターを相当量で抑制し (West N. B. 及び Brenner R. M. エストラジオール-プロゲステロン処理に統けてマカックのタビ、子宮及び卵管中のエストラジオールレセプターの間接プロゲステロン抑制 *Journal Steroid Biochemistry*

な回復 *Journal Steroids and Bio-chemistry* 22:686, 1985 参照)。エストロゲン濃度が分娩より優先してプロゲステロン濃度に関係して上昇するとき、類似の現象が妊娠しているモルモットに現われる (Biology and Reproduction 22:1106, 1980)。

それ故、エストロゲンはエストロゲン及びプロゲスチンレセプターの両方の濃度を刺激し、そしてエストロゲン及びプロゲスチンの両方にに対する子宮内膜の感受性を誘発するために作用することがわかる。プロゲステロンもしくはプロゲスチンはエストロゲンレセプターの濃度を減少させることにより、そして子宮内膜組織中の 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性を増加させることにより、抗エストロゲン作用を發揮する。しかしながら、ヒトの子宮内膜機能へのプロゲステロンの刺激効果はおそらくプロゲスチンレセプターが自己誘発低下調節のために短期間である。Neumannova M., Kauppila A., Kivinen S. and Vihko R. レセプタ

一動力学上のタモキシフェン、メドロキシプロゲステロンアセテート及びそれらの組み合わせ、及びヒトの子宮中の 17β -ヒドロキシステロイドヒドロゲナーゼの短期効果、産科学及び婦人科学 66:695, 1985; Whitehead M. I., Townsend P. T., Pryce-Davies J. et al. 閉経後の子宮の生化学及び形態学に関するエストロゲン及びプログスチンの効果、New England Journal of Medicine. 305:1599, 1981参照)。

例えば 17β -ヒドロキシステロイドヒドロゲナーゼへのプログスチンの効果は3日目でピークになり、その後、酵素の抑制により2ないし3週間続く(Whitehead M. I., Townsend P. T., Pryce-Davies J. et al. 閉経後の子宮の生化学及び形態学の効果、New England Journal of Medicine. 305:1599, 1981参照)。

現在のホルモンの補欠は一箇月に10~13日間(例えば13~25日)プログスチンの添加を伴う連続した(毎日または周期的に)(例えば一箇月につき1~25日)エストロゲン投与から

16日までの未対性のエストロゲン治療により優先されるので、プログスチンの高投与量はこれらの効果に拮抗し、結果として副作用及び逆代謝影響を受ける機会が更に大きくなる。ホルモンの補欠のためのより新しい連続した低投与量のエストロゲン及びプログスチン養生は急減出血の問題を避けることができる(Magos A. L., Brincat M., O'Dowd T., et al. 無月経及び子宮萎縮に続く閉経後の女性における続く経口エストロゲン及びプログストゲン治療: Maturitas 6:145, 1984参照)。

しかしこれらの養生中のプログスチンの毎日の投与は急減出血と関連するであろう子宮内膜を萎縮させるエストロゲン及びプログスチンレセプターの両方の低下を引き起こす。閉経後の女性の異常出血が子宮カルシノマと関係していることは公知であるが、それは通常D & Cによる肥大のための子宮内膜を採取して調査しなければならない。更にプログスチンの毎日の投与はエストロゲンのHDLコレステロール代謝への

なる。このタイプの補欠養生は閉経期の症状を防ぐのに効果的で、そして同時に増殖もしくは腺癌の発達に対して子宮内膜を保護する。しかしながら、プログスチンの周期的な投与は、6.5~7.5%の女性に予定された急減出血または周期に至らせる。(Hellberg D., Nilsson S. 更年期障害の治療におけるエストリオール成分を有する及び有しない三相のエストラジオール/ノルエチステロンアセテート製剤の比較: Maturitas 5:233, 1984; Christensen M. S., Hagen C., Christiansen C., Transbol I. 閉経後の女性の塊状エストロゲン/ゲスタゲンの投与応答評価: その婦人科学的及び代謝的作用のプラシーボでコントロールした試験 American Journal of Obstetrics and Gynecology. 144:873, 1982参照)。この急減出血は通常患者に歓迎されるものではなく、コンプライアンスの問題を引き起こすことがある。更にプログスチン投与は、子宮内膜の増殖並びにエストロゲン及びプログスチンレセプター誘発を伴う13~

好ましい効果がHDLコレステロール中での低下を伴って悪影響するであろうという心配が起っている。

〔課題を解決するための手段〕

本発明は連続した毎日投与のための、総量2.0ないし3.5投与単位からなる避妊のための妊娠齢の女性に投与するための薬剤を提供する。該薬剤は全部で2.0ないし3.5の連続して毎日投与するための投与単位からなり、各投与単位は、相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプログスチン作用の優勢な合剤から選択されたエストロゲンとプログスチンの合剤からなり、複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプログスチン作用の優勢な投与単位とが交互に投与される。そして更に各投与単位は所望により薬理学的に許容されうる不活性担体も含む。

他の点において、本発明は、妊娠齢の女性に、毎日連続して2.0ないし3.5の投与単位を投与することからなる避妊方法を提供する。各投与

単位は、相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲスチン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプロゲスチンの合剤からなり、複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプロゲスチン作用の優勢な投与単位とが交互に投与される。

本発明の好ましい方式においては、エストロゲン作用の優勢な投与を20ないし35の投与単位の始まり及び終わりに使用する。

好ましい避妊法は、21及び24の投与単位を含む。

本発明の他の点においては、治療用薬剤中に、さらに7個または4個の、プラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなりうる投与単位が含まれていてもよい。これらは通常21日または24日投与単位の完了時に与える。

従って、本発明の明細書において、短期間のプロゲスチンの投与と、短期間プロゲスチンを投与しないか又は減少させることを交互に行うことにより、低投与量のプロゲスチンでエスト

ロゲンによる子宮内膜増殖及び腺癌の危険に対する子宮内膜の保護がより良好に行える薬剤が記載されている。プロゲスチンの保護作用が投与期間と関係があり、要求される最大の保護作用を得るために最低限の投与期間が12ないし13日間と考えられることが既に論証されている。本発明の薬剤は、低い投与量のプロゲスチンを、その月を通じて断続的に、最低限で15日間投与する。

本発明は妊娠齢またはそれより高齢の、閉経、手術、放射線もしくは化学物質による卵巣の切除、もしくは摘出または先天性卵巣機能不全により、卵巣のエストロゲン及びプロゲステロンの産生が障害された女性に投与するための治療用薬剤を提供する。該治療用薬剤は、各投与単位が連続的な毎日の投与のためのものである複数の投与単位からなり、該投与単位が、相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲスチン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプロゲスチンの合剤からなり、

複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプロゲスチン作用の優勢な投与単位とが交互に投与される。また、各投与単位は、所望により薬理学的に許容されうる不活性担体をも含む。

他の点において、本発明はホルモンの補欠治療を必要とする女性、特に妊娠齢またはそれより高齢の、閉経、手術、放射線もしくは化学物質による卵巣の切除、または先天性卵巣機能不全により、卵巣のエストロゲン及びプロゲステロンの産生が障害された女性に対する投与のためのホルモンの補欠療法を提供する。該治療法は、相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲスチン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプロゲスチンの合剤からなり、複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプロゲスチン作用の優勢な投与単位とが交互になっている複数の投与単位を、連続して毎日投与することからなる。

本発明の避妊薬により、結果として周期が良

好に調整される。エストロゲン作用の断続的な増加は、子宮の成長及びプロゲスチンレセプターを刺激する。これにより子宮は、後のプロゲスチンの作用に対する感受性がより高くなり、これにより、エストロゲンレセプターが減少し、17 α -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼが増加することにより成長が制限される。プロゲスチンレセプターとプロゲスチンの相互作用は子宮の分泌の変化を起こし、これにより支質はより密になり、子宮は安定する結果となる。その後再び、相対的に優勢なエストロゲン作用に戻ることが、エストロゲンレセプター及びプロゲスチンレセプターを刺激し、プロゲスチンに対する子宮の感受性を更新する。このパッシュ／プール(push/pull)作用は、子宮の作用をエストロゲン及びプロゲスチンの作用の日数に依存して狭い範囲に保つ。

本発明の避妊薬の発明の構成においては、3相(triphasic)包装の最初の部分の間には存在するステロイドの低レベルを避け、それにより

3相薬剤が薬剤相互作用及びビルのミス(missed pill)に対してより感受性となる。その結果、排卵の発生がより少なくなるため、ビルの失敗、即ち妊娠の発生がより少なくなり、また、周期の調整も良好になる。

この避妊薬は、少ないプログスチンでプログステロン効果をより良好にする。この避妊薬では、プログスチンの投与量は、殆どの単相の薬剤に比べて頭著に減少し、総ステロイド投与量は現存の3相のものに比べてより低くなり、さらに、本発明の薬剤は良好な周期の調整及び療効を提供する。プログスチン投与の減少は、HDLコレステロールレベルに対する負の影響をより少なくする結果となる。HDLコレステロールがアテローム性動脈硬化の発達に対して保護作用を有すること、及びその濃度がエストロゲンにより増加し、プログスチンにより減少することが示されている。

または、本発明の避妊薬により可能となるプログスチン投与量の減少により、良好なエスト

加し；そして子宮の成長及びプログスチンレセプターが刺激される結果となる。これにより、後のプログスチンに対する子宮の感受性がより高くなり、これにより、エストロゲンレセプターの減少及び17 α -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼが増加して成長が制限される。プログスチンレセプターとプログスチンの相互作用は子宮の分泌の変化を起こし、これにより支障はより密になり、子宮は安定する。その後再び、相対的に優勢なエストロゲン作用に戻ることがエストロゲンレセプター及びプログスチンレセプターを刺激し、プログスチンに対する子宮の感受性を更新する。このプッシュ/プル(push/pull)作用は、子宮の作用をエストロゲン及びプログスチンの作用の日数に依存して狭い範囲に保ち、安定な子宮を維持し、その結果、破綻性または消退性出血がなくなる。

本発明のホルモンの補欠薬剤は、より少ないプログスチンでより良いプログスチンの効果を奏する。本発明の薬剤により、プログスチンの

ロゲン効果を有するビルが得られる結果となる。従って、この薬剤はアクネ、油性肌および多毛の処理にも良好なものであり、オン-ビル(on-pill)無月経の機会もより少ない。

本発明の避妊薬は、多数の動物種においてエストロゲンプライミング(priming)が視床下部及び下垂体前葉の腺のプログステロンレセプター濃度を増加させることが証明されているので(Katzenellenbogen, B. S. Dynamics of steroid hormone receptor action, Annual Rev. Physiol. 42: 17, 1980 参照)、低い投与量のステロイドで排卵をより良好に抑止できると考えられている。従って、本発明の相補的方法におけるエストロゲン及びプログスチン薬剤の投与により、断続的なエストロゲンプライミングを起こさせることにより、プログスチンとエストロゲンの両方の中枢ネガティブフィードバック作用を強化することができる。

本発明のホルモン補欠薬剤により、消退性出血が無くなり；エストロゲン作用が断続的に増

投与量は、プログスチンを一定の一日投与量で含有する薬剤に比べて、頭著に減少する。総ステロイド投与量は、卵巣機能不全のホルモン補欠療法のための現存の周期的エストロゲン及びプログスチン投与方法のものと同等であるか、またはさらに低い。プログスチン投与量の減少により、HDLコレステロールレベルに対する負の影響がより少なくなる結果となる。HDLコレステロールの濃度はエストロゲンにより減少し、プログスチンにより増加する。

本発明の療法において、成分として使用しうるエストロゲンは、慣用的に使用しうるいずれのものでもよい。典型的には、エストロゲンは合成及び天然エストロゲンからなる群から選択されうる。合成エストロゲンは、例えはエチニルエストラジオール、メストラノール及びキネストラノールから選択されうる。特に興味深いのは、17 α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルである。好みしいエストロゲンは17 α -エチニルエストラジオ

ールである。天然エストロゲンは、例えば抱合エキシエストロゲン、エストラジオール-17 β 、エストラジオールバレレート、エストロン、ビペラチンエストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールサクシネート、デソゲストレル及びポリエストロールホスフェートである。

プロゲスチン成分は、いずれのプロゲスチン活性化合物でもよい。従って、プロゲスチンは、プロゲステロン及びその誘導体、例えば17-ヒドロキシプロゲステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン及びそれらの誘導体、17 α -エチニル-19-ノル-テストステロン及びその誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシ-プロゲステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、フィングスタノールアセテート、メドロゲストン、ノルゲストリエノン、ジメチデロム、エチステ

ロン、サイプロテロン、ラボーノルゲストレル、d-ノルゲストレル、dl-ノルゲストレル、d-17 α -アセトキシ-13 β -エチル-17 α エチニル-ゴン-4-エン-3-オンオキシム、サイプロステロンアセテート、ゲストデン及びノルゲスチメートである。好ましいプロゲスチンはノルエチンドロン、d-ノルゲストレル及びノルゲスチメートである。

本発明の好ましい態様において、複数の投与は、1ないし5の投与単位からなってもよいが、好ましくは三つの投与単位が使用される。従って、本発明の好ましい態様において、相対的にエストロゲン作用の強い三つの投与単位が相対的にプロゲスチン作用の強い三つの投与単位と交互になり、合計21または24の投与単位となる。4または7個のホルモンを含まない投与単位が、天然の28日の女性の月経周期に近似させるために含まれる。これらの丸薬はブランボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなってもよい。適当な相補剤の例には、ビタミン、

例えば鉄供給剤が含まれる。総投与量単位が3の倍数からならない場合、ホルモンを含まない投与単位は、総数が要求された数になるように含まれる。

一般的に、本発明の薬剤に混合されるエストロゲン及びプロゲスチンの量は、選ばれたエストロゲンまたはプロゲスチンの型に依存する。しかしながら、使用された量は、一般的には現在市販されている配合物に使用される量に比べて、上記の理由で少ない。本発明の配合物において、エストロゲンレベルは一定に保たれ、プロゲスチンレベルは要求されるエストロゲンまたはプロゲスチン優位性を作るよう増加または下降させられる。それぞれのホルモンは固有の活性を有するので、量の選択はエストロゲンまたはプロゲスチンの型に依存して行われる。

典型的には、避妊薬の各投与単位あたりのエストロゲンの量は、17 α -エチニルエストラジオールについて最低約0.020mg、最高約0.050mgの範囲であるか、または他の合成または天然エストロゲンにおいて

て同等の投与量であり、投与単位あたりのプロゲスチンの量は、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プロゲスチンの同等のものについて、最小約0.00mg、最大約1.00mgの範囲である。従って、ホルモンの最高量は21日間の投与量で約67.2mgないし約220.5mgの範囲であります。

いくつかの好ましい組み合わせを下記に示す。

- 17 α -エチニル-エストラジオール 0.035mgとノルエチンドロン 0.5mgからなる三つの投与単位と、17 α -エチニル-エストラジオール 0.035mgとノルエチンドロン 0.75mgからなる三つの投与単位とが交互になって、三つの投与単位が合計7グループあり、始めと終わりがノルエチンドロン 0.5mgを含有する配合物である。
- 17 α -エチニル-エストラジオール 0.035mgとノルエチンドロン 0.5mgからなる三つの投与単位と、17 α -エチニル-エストラジオール 0.35mgとノルエチンドロン 0.5mgからなる三つの投与単位とが交互になって、三つの投与単位が合計7グループあり、始めと終わりがノルエ

チンドロン 0.5 mg を含有する配合物である。

典型的には、ホルモンの補欠薬剤の投与単位あたりのエストロゲンの量は、最小でエストロングルフェートまたはその等価物約 0.3 mg、最大でエストロンスルフェートまたはその等価物約 2.5 mg である。投与単位当たりのプログスチンの量は、最低で 0 mg から最高で 5 mg のノルエチンドロンまたはその等価物である。

いくつかの好ましい併用は下記のものを含む。

1. ビペラジンエストロンスルフェート 0.75 mg の 3 投与単位を、ビペラジンエストロンスルフェート 0.75 mg とノルエチンドロン 0.35 mg の 3 投与単位と交互に用いる。
2. ビペラジンエストロンスルフェート 0.75 mg とノルエチンドロン 0.15 mg の 3 投与単位を、ビペラジンエストロンスルフェート 0.75 mg とノルエチンドロン 0.35 mg の 3 投与単位と交互に用いる。

上記併用は、3 又は 4 日群に分けてもよく、3 又は 4 日群のいずれかを用いて始め、そして

他を用いて終る。

本発明の製剤は、経口的に、好ましくはタブレット形態で、非経口的に、経舌下的に、経皮的に、経腔的に、経鼻的に又は経頸的に投与してもよい。投与方法が製剤として有用なエストロゲン及びプログスチンの種類、並びに投与単位を決定する。

そのような系を製造するための関連方法を含む経皮的投与方法は、従来よく知られている。これに関しては、アメリカ合衆国特許第 4752478 号、第 4685911 号、第 4438139 号及び第 4291014 号の各明細書を参照してよい。

一般的に、製剤は投与方法に基づいて慣用の公知手順に従って製造する。それ故、有効成分は投与のために薬学的に許容され得る形態で公知方法に従って製造する。前記成分は、その必要量を適切な薬学的担体例えば添加剤、ビヒクル及び／又は風味改良物質と共に配合する。前記物質は希釈剤、結合剤及び潤滑剤として考えてもよい。ガム、澱粉及び砂糖も一般的項目で

ある。前記物質又は賦形剤の種類の代表的なものは、マンニトール、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム及び同種のものの薬学的グレードである。有効成分(s)は全製剤の約 0.01 重量 % ないし約 99.99 重量 % を占め、そして残部は薬学的に許容し得る担体からなる。有効成分のバーセンテージは受渡し系又は投与方法に従って変化してよく、そして従来技術の慣用の方法に基づいて選ぶ。

それ故、有効成分は選ばれた担体と共に配合し、そして例えばタブレット形態の場合には、そのタブレットを形成するためのタブレット成形装置内に置き、続いて選ばれた養生法に従って包装する。

製剤の経口形態においては、避妊薬は好ましい順序での投与のために配置された毎日の投与量を有する薬学的なキット又はパッケージの形態で製造するのが好ましい。それ故、別の観点

からは、本発明は一致した特定の順序（ここで投与単位の順序又は配置は毎日の投与の程度に相当する）で複数の投与単位で配合型避妊薬を含む薬学的パッケージも提供する。

前記パッケージは、順に配置された 2-8 投与単位を含む透明パッケージの形態で、且つ本発明の周期的養生法のために設定した配合されたエストロゲン／プログスチン製剤を含む 2-1 又は 2-4 タブレット及びその後の 7 ないし 4 のブラシーボからなるのが好ましい。

ブラシーボタブレットとホルモンを含むタブレットとは色又は形が異なるのが好ましい。日付け表示を包装の際に用いてもよい。包装は管状又は箱状又はストリップ状であってよい。箱は、投与が容易なようにその中に分けて収納されているタブレットを有する円形、正方形、又はその他の形状であってよい。日付け表示は、各タブレットが使用されるべき日付けに応じて各タブレットに隣接して示されていてよい。タブレットが使用されるべき順序のいくつかの表

示は、その形態に關係なくパッケージ上に表わすのが好ましい。

[実施例及び発明の効果]

下記実施例において、本発明の特定の態様を示す。それらは本発明を詳細に説明するためのものであり、そして如何なる限定をも意味しない。特記しない限り、部及びパーセンテージは重量による。

実施例 1

17α-エチニル-エストラジオール(EE)0.035%とノルエチンドロン(NET)0.5%の投与単位の3日相を、EE0.035%とNET0.75%の投与単位の3日相と交互に用い、7相(21日又は21投与単位)の全体に対して、始めと終りにNET0.5%併用を行う。

実施例 2

3日相(EE0.035%とNET0.5%の投与単位)を、EE0.035%とNET0.35%の3日相と交互に用い、始めと終りに0.5%併用を行う。

実施例 3

EE0.035%の投与単位の2日相を、EE0.035%とNET0.35%の投与単位と交互に用い、始めと終りに第一の単位投与を用い、そして合計24日間行う。

実施例 4

EE0.035%とNET0.15%の投与単位の3日相を、EE0.035%及びNET0.35%と交互に用い、そして合計24日間行う。

実施例 5

実施例1と2に示すような上記併用の各々の3日相と4日相を、3又は4日相のいずれかを用いて始め、そして他を用いて終るように使用する。

実施例 6

上記の各々の4日及び3日相を製造し、NET0.5%とEE0.035%の4日単位投与で出発し、そして終りにNET0.75%とEE0.035%を用いる。

実施例 7

上記製剤の各々の3日及び4日相を、NET0.35%とEE0.035%の3日相を用いて始め、そしてNET0.5%とEE0.035%の4日相を用いて終るように使用する。

実施例 8

実施例1と2に示すような投与単位を用いた1日交互相を使用する。

実施例 9

実施例1又は2に示すような投与単位製剤を

用いて、2日交互相を唯一の3日相を用いて終るか又は始まるように使用する。

実施例 10

EE0.035%とレボノルゲストレル(D-ノルゲストレル)0.05%の3日相をEE0.035%とレボノルゲストレル0.075%の3日相と交互に用いる。

実施例 11

EE0.035%とノルゲスチメート0.05%の3日相をEE0.035%及びノルゲスチメート0.075%と交互に用いる。

実施例 12

EE0.035%とノルゲスチメート0.05%の3日相をEE0.035%及びノルゲスチメート0.035%と交互に用いる。

実施例 13 及び 14

突破出血に關し、周期制御が許容される事を確立するため、3周期全体の間一製剤を女性2人に投与した。試験製剤は、17α-エチニル-エストラジオール0.035%とノルエチンド

ロン 0.5 mg の 3 投与単位と、17 α -エチニル-エストラジオール 0.035 mg とノルエチンドロン 0.75 mg の 3 投与単位とを交互に、三つの 7 群全体の間始めと終りにノルエチンドロン 0.5 mg 併用を行って使用するものからなる。

1) 実施例 1.3

3 箇月間経口避妊薬を含む如何なるホルモン製剤も摂取しなかった 23 歳の未経産の女性が 2 周期の間本発明の試験製剤を摂取することを承知した。被検者は健康であり且つ喫煙しなかった。被検者は経口避妊薬の使用に対して全く禁忌を持たず、そして彼女の月経周期は規則的であった。被検者は 21 連続日（第一周期）に対して彼女の周期（月経の開始が日 1 と考える）の第 5 番目の日に試験製剤を用い始め、7 日の間隔（如何なるホルモンも存在しなかった）を置き、次いで別の 21 日（第二周期）に対して試験製剤を用い始めた。第一周期において、試験製剤を摂取している間、被検者は出血又は出血斑が全く

に続く 7 日のホルモン不存在間隔の後、試験製剤を用い始めた。試験製剤は 21 日間摂取され、続いて 7 日の薬剤不存在間隔が取られた。被検者は、彼女が試験製剤を摂取した期間中、全く出血斑又は出血がなく、そして試験製剤の摂取を止めた 2 日後に始まった急減出血を経験した。急減出血は 4 日続き、痛みがなく、そして被検者の通常の月経期間と同様の量及び色であった。被検者は試験製剤による副作用を全く有しなかった。

両被検者は、周期制御、副作用及び月経出血の項目において本試験製剤が許容され得ることを明らかにした。

実施例によりホルモン-置換療法を詳しく説明する。

実施例 1.5

ビペラジンエストロンスルフェート 0.75 mg の投与単位の 3 日相を、エストロンスルフェート 0.75 mg と NET 0.35 mg の投与単位の 3 日相と交互に連続して、且つ経口的に与える。

なく、そしてホルモン不存在間隔の第二番目の日に急減出血が始まった。急減出血は 5 日間続き、そして赤味を帯びた褐色の出血斑からなる通常の月経期間よりも軽かった。急減出血に伴う不快感は全くなかった。第二周期においては、被検者は試験製剤を摂取している間、出血又は出血斑もなく、そして再び褐色の非常に軽い急減出血があり、それは試験製剤の摂取を止めた 2 日後に始まり、そして 6 日間続いた。被検者は二試験周期の間、全く副作用を経験しなかった。

2) 実施例 1.4

被検者は、17 α -エチニル-エストラジオールと d δ -ノルゲストレル [トリファシル (Triphasil)]、ウィス製薬 (Wyeth Pharmaceuticals) の商標] を含む市販の経口避妊剤を連続して摂取していた 27 歳の未経産の女性であった。被検者は一周期の間本発明の試験製剤を摂取することを承知した。被検者は最後のトリファシルタブレットの使用七

実施例 1.6

3 日相（エストロンスルフェート 0.75 mg とノルエチンドロン 0.15 mg の投与単位）を、エストロンスルフェート 0.75 mg とノルエチンドロン 0.35 mg の 3 日相と交互に連続して、且つ経口的に与える。

実施例 1.7

経口用の微細化した 17 β -エストラジオール 1 mg の 3 日相を、17 β -エストラジオール 1 mg とノルエチンドロン 0.35 mg の 3 日相と交互に連続して与える。

実施例 1.8

経皮用の 17 β -エストラジオール (100 μ g / 日) の 3 日相を、経皮用の 17 β -エストラジオール (100 μ g / 日) と経皮用のノルエチンドロン (0.35 mg / 日) の 3 日相と交互に連続して与える。

実施例 1.9

エストロンスルフェート 1.25 mg の 3 日相を、エストロンスルフェート 1.25 mg とノルエチンド

ロン 0.35% の 3 日相と交互に連続して、且つ経口的に与える。

実施例 2.0

エストロンスルフェート 1.25% の 3 日相を、エストロンスルフェート 1.25% とノルエチンドロン 0.5% の 3 日相と交互に連続して、且つ経口的に与える。

実施例 2.1

実施例 1.3 と 1.4 に示す投与単位を使用した 1 日又は 2 日交互相を連続して、且つ経口的に与える。

実施例 2.2

エストロンスルフェート 0.75% の 3 日相を、エストロンスルフェート 0.75% とノルゲステメート 0.050% の 3 日相と交互に連続して、且つ経口的に与える。

実施例 2.3

実施例 1.3 と 1.4 に示すような併用の各々の 3 日及び 4 日相を、3 又は 4 日相のいずれかを用いて始め、そして連続的、且つ経口的に与え

る。

実施例 2.4

実施例 1.3 と 1.4 に示すような併用の各々の 2 日及び 3 日相を、2 又は 3 日相のいずれかを用いて始め、そして連続的、且つ経口的に与える。

本発明をその特定の態様に限らず記載したけれども、種々の変更をしてよく、そして本発明の概念及び範囲から逸脱しないかぎり均等物を置換してよいということを当業者は理解すべきであろう。更に特別の条件、材料又は材料組成物、方法、製造工程又は複数の工程、又は次いで本目的を本発明の精神に適合させるために、本発明の本質的示唆から逸脱しない限り、多くの改良を行ってもよい。

特許出願人 ジエンキャップ リサーチ リミテッド

代理人 弁理士 尊 優美
(ほか 2 名)



手続補正書

昭和63年12月14日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和63年特許願第239566号



2. 発明の名称

ホルモン製剤及び方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 ジエンキャップ リサーチ リミテッド

4. 代理人

住所 東京都千代田区神田駿河台1の6

お茶の水スクエアB館

氏名 (6271) 尊 優美 (ほか 2 名)

5. 補正命令の日付

「自発」



6. 補正の対象

願書の特許出願人の欄、明細書の全文及び代

理権を証明する書面



7. 補正の内容